

氏 名	オウ キョク 王 旭
学 位 の 種 類	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	富生命博甲第 64 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 21 日
専 攻 名	先端ナノ・バイオ科学専攻
学位授与の要件	富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当
学位論文題目	毒ガエルアルカロイドと類縁体の合成およびニコチン受容体に対する活性評価
論 文 審 査 委 員	
(主査)	教授 豊岡 尚樹 教授 阿部 仁 教授 樋口 弘行

毒ガエルアルカロイドと類縁体の合成およびニコチン受容体に対する活性評価

生命融合教育部 薬品製造学講座 王旭

ニコチン受容体は、神経伝達物質であるアセチルコリンやタバコの主成分であるニコチンによって活性化されるイオンチャネル内蔵型受容体である。中枢神経系では $\alpha 7$ および $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体が主要なサブタイプであり、記憶・学習、認知機能、報酬系など多くの脳神経機能の調節に重要な役割を果たしている。

一方、中南米に生息するカエル皮膚抽出液からは、様々骨格を有するアルカロイドが見出されており、現在までに 20 種以上のサブクラスに分類され、800 種を超えるアルカロイドが確認されている。アルカロイド **195C** は、カエルのみならずアリにもその存在が確認されていることから、真の生産者はカエルではなく、主にエサとして外部から摂取しているアリなどの昆虫であるといういわゆる **Dietary Hypothesis** が有力であると考えられている。これらアルカロイド類の多くが中枢神経系、特にニコチン受容体に対して、顕著な薬理活性を示すことが示唆されており、我々の研究室では、これらアルカロイド類の合成研究ならびにニコチン受容体に対する活性評価を検討してきた結果、indolizidine 骨格を有する (-)-**235B'** が $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を選択的かつ強力に抑制することを明らかにした。さらに、末梢での副作用のない $\alpha 6\beta 2^*$ ニコチン受容体を標的としたニコチン依存症改善薬の開発を念頭に置いたケンタッキー大学薬学部との共同研究により、我々が以前合成した(-)-**235B'** および(-)-**237D** が強力にかつ濃度異存的にニコチン誘発性ドパミン遊離を阻害することを突き止めた。¹

さらに、**195C** の擬対称性に着目し、エナンチオダイバージェント合成を達成した。また最近、新たに単離同定されたインドリチジン骨格を有する **239Q** の最初の全合成を達成すると共に類縁体の柔軟な合成経路の開拓とニコチン受容体に対する活性評価も行った。(Figure 1)

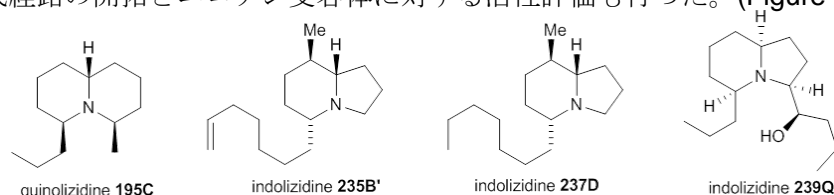
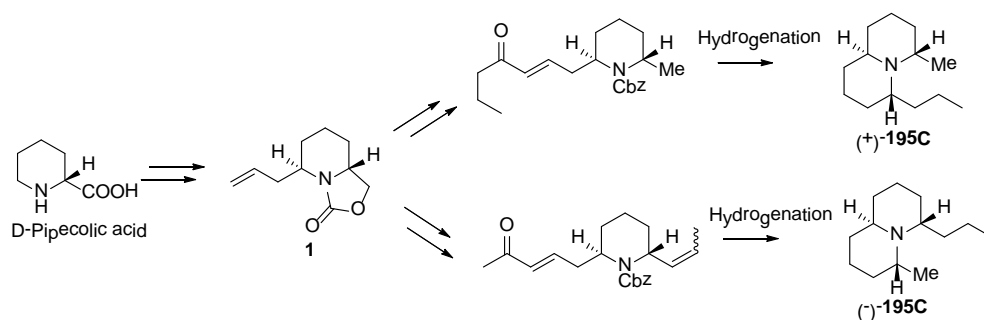


Figure 1

毒ガエルアルカロイド **195C** のエナンチオダイバージェント合成³

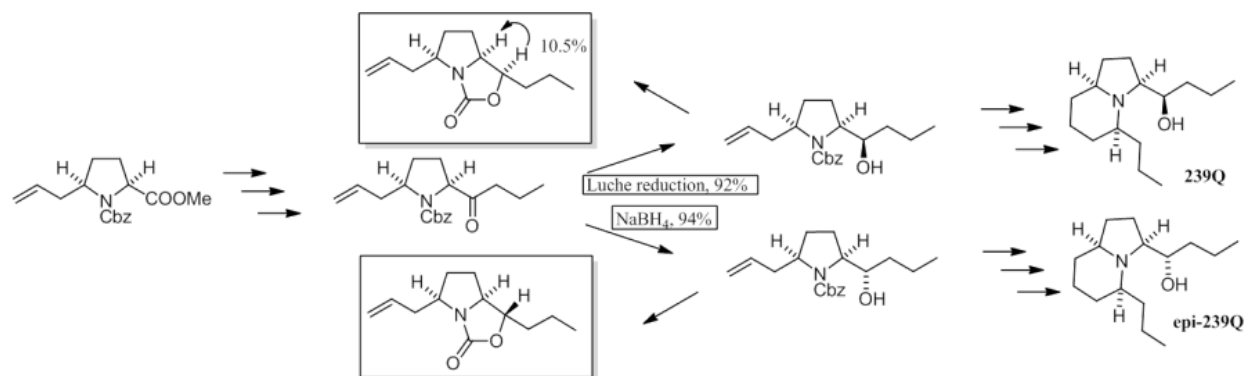
市販の D-ピペコリン酸を重要な共通の中間体であるオキサゾリジノン **1** に変換し、化合物 **1** に対し、側鎖の変換を経て不飽和ケトンを経由して、接触水素化により、一挙に環化成績体である **195C** の両対掌体の合成に成功した。(Scheme 1)



Scheme 1

毒ガエルアルカロイド **239Q** の全合成²

文献既知のピロリジン誘導体をケトン体に導き、立体選択的還元を検討したところ、ルーシェ還元により望むアルコールを約 5.5:1 の選択性で得ることができた。一方、 NaBH_4 還元を行うとジアステレオマーであるアルコールを単一の生成物として得ることができた。それぞれクロスメタセシスおよび接触還元により、**239Q** と 10-*epi*-**239Q** の合成を達成した。(Scheme 2)



Scheme 2

毒ガエルアルカロイド **239Q** の類縁体合成及びニコチン受容体に対する活性評価

インドリチジン環上に 7 炭素の側鎖を有する 6 種類の類縁体の合成も上記と同様の合成ルートにより行った。合成した **239Q**, *epi*-**239Q** および 6 種類の類縁体について、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた電気生理学的手法によるニコチン受容体に対する抑制活性評価を検討したところ、予想どおり六員環上に 7 炭素の側鎖を導入した類縁体 **239Q-1**, *epi*-**239Q-1** が $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に対して **239Q** よりも約 20 倍強い抑制活性を示すことを明らかにした。(Figure 2)

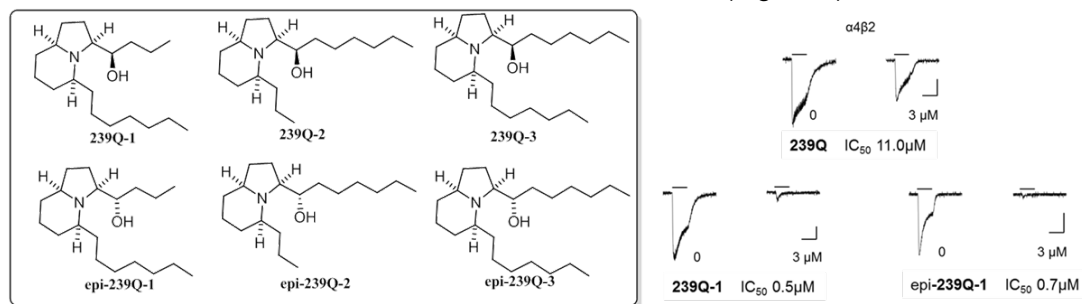


Figure 2

論文資料

- (1) Pivavarchyk, M.; Smith, A. M.; Zhang, Z.; Zhou, D.; Wang, X.; Toyooka, N.; Tsuneki, H.; Sasaoka, T.; McIntosh, J. M.; Crooks, P. A.; Dwoskin, L. P. Indolizidine (-)-235B' and related structural analogs: Discovery of nicotinic receptor antagonists that inhibit nicotine-evoked [^3H]dopamine release. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 658, 132-139.
- (2) Wang, X.; Tsuneki, H.; Urata, N.; Tezuka, Y.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. Synthesis and biological activities of the poison frog alkaloid 3,5-disubstituted indolizidine **239Q** and its congeners. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7082-7092.
- (3) Wang, X.; Li, J.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. Enantiodivergent synthesis of poison-frog alkaloid **195C**. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10311-10315.

博士学位論文審査結果の要旨

王 旭氏は毒ガエルアルカロイド **239Q** の最初の全合成を達成した。また、氏の独自のアイディアによる **239Q** 類縁体のデザインおよび合成を行った。これら天然物および類縁体のニコチン受容体抑制活性評価を検討したところ、独自のアイディアにより合成した誘導体が $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を強力に抑制することを見出し、その作用は **239Q** の実に 20 倍強力であることが判明した。さらに毒ガエルアルカロイド **195C** の短工程による最初の全合成も達成した。ニコチン受容体に作用する薬剤は、てんかん、アルツハイマー病、統合失調症および禁煙治療薬としての開発が期待されており、毒ガエルアルカロイド類がニコチン受容体作用薬として有望であることを示したこれら一連の結果は高く評価できる。

以上の結果は、博士学位論文として十分な内容を含むものと考えられる。